

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Lora Jerković

**ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Studij medicine

Lora Jerković

**ARTERIJSKA HIPERTENZIJA U
BOLESNIKA S BUBREŽNIM
PRESATKOM**

Diplomski rad

Osijek, 2017.

Rad je ostvaren na Klinici za unutarnje bolesti na Zavodu za nefrologiju, Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: doc. dr. sc. Dubravka Mihaljević, dr. med.

Rad ima 22 lista, 3 tablice i 1 sliku.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dubravki Mihaljević koja je pratila proces pisanja završnoga rada i koja me je svojim vrijednim i stručnim znanjem savjetovala i usmjeravala prema završetku studija. Također zahvaljujem doktorima Vedranu Pašari i Mariu Šaferu koji su mi nesebično pomogli u pisanju ovog diplomskog rada.

Na kraju zahvaljujem svojoj obitelji na podršci tijekom cijelog školovanja, na svim savjetima, na svim razmjenama i putovanjima koje su podržali bez prigovora!

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1. Definicija, učestalost i utjecaj hipertenzije	1
1.2. Terminalno bubrežno zatajenje	1
1.3. Dijaliza i komplikacije dijaliziranih pacijenata	2
1.4. Transplantacija bubrega.....	2
1.5. Imunosupresivna terapija.....	3
1.6. Tlak pulsa, pulsni val i brzina pulsnog vala	3
1.7. Augmentacijski indeks	4
1.8. Krutost arterija	4
2. HIPOTEZA	5
3. CILJEVI.....	6
4. ISPITANICI I METODE	7
4.1. Ustroj studije.....	7
4.2. Ispitanici	7
4.3. Metode	7
4.3.1. „Agedio B900“	7
4.3.2. Statističke metode	8
5. REZULTATI.....	9
6. RASPRAVA	12
7. ZAKLJUČAK	15
8. SAŽETAK	16
9. SUMMARY	17
10. LITERATURA	18
11. ŽIVOTOPIS	21

1. UVOD

Bolesnici s bubrežnim presatkom često boluju od arterijske hipertenzije. Učestalost hipertenzije nakon transplantacije bubrega povećana je (50 – 60 %). Ona je najsnažniji prediktor srčanožilnih bolesti, a povezana je i s rizikom od bržeg gubitka funkcije presađenog bubrega, pa ju je potrebno intenzivno liječiti. Liječenje treba biti agresivno s ciljem snižavanja krvnog tlaka ispod 140/90 mmHg kod primatelja bubrežnog presatka. Hipertenzija može biti i uzrok i simptom gubitka presađenog bubrega; na primjer kronična nefropatija alografta nastaje zbog rane reakcije posredovane protutijelima, peritransplantacijske ishemije, reperfuzijskog oštećenja, toksičnosti lijekova, infekcije i hipertenzije, a može se očitovati hipertenzijom, povišenjem uree, povišenjem kreatinina, povišenjem kalija, anemijom, proteinurijom, osteoporozom itd. Arterijska hipertenzija zapravo čini jedan začarani krug iz kojeg bolesnici teško izlaze.

1.1. Definicija, učestalost i utjecaj hipertenzije

Arterijska je hipertenzija kronična bolest u kojoj je krvni tlak u arterijama povišen iznad 140/90 mmHg. Granica se tijekom godina spuštala sve niže zbog novih spoznaja o potencijalnim oštećenjima ciljnih organa. Razlika u vrijednostima arterijskog tlaka od 10/5 mmHg povezana je s razlikom srčanožilne opasnosti od 28 % između dviju osoba neovisno o apsolutnim vrijednostima arterijskog tlaka. U populaciji arterijski se tlak povisuje s dobi. Sistolički raste za oko 2 mmHg sa svakom godinom života, dok dijastolički raste nešto sporije, 0,5 – 1 mmHg sa svakom godinom života. Prema rezultatima projekta Ministarstva znanosti, obrazovanja i sporta Republike Hrvatske, prevalencija hipertenzije kod odraslih iznosi 35,2 % za muškarce i 39,7 % za žene. 59,6 % hipertoničara aktivno se liječi, a samo 1 – 9 % uspješno je liječeno. Najčešći oblici sekundarne arterijske hipertenzije jesu bubrežna bolest 2,1 – 8,2 % i renovaskularna hipertenzija 0,1 – 4,4 %. Dugotrajna hipertenzija dovodi do strukturnih i funkcionalnih promjena bubrega te prema podacima američke udruge, arterijska je hipertenzija drugi po redu uzročnik terminalnog bubrežnog zatajenja (1).

1.2. Terminalno bubrežno zatajenje

Kronična bubrežna bolest progresivno je i nepopravljivo oštećenje svih bubrežnih funkcija. Nastaje zbog smanjenja glomerularne filtracije ispod 60 mL/min/1,73 m² površine tijela tijekom tri mjeseca. Možemo razlikovati pet stupnjeva poremećaja bubrežne funkcije. U petoj fazi KBB-a glomerularna filtracija manja je od 15 mL/min/1,73 m² površine tijela. U tom

stadiju kronične bubrežne bolesti nije moguće održati pacijenta na životu bez neke vrste nadomjesnog liječenja kao što su dijaliza ili transplantacija bubrega (1).

1.3. Dijaliza i komplikacije dijaliziranih pacijenata

Dijaliza je vrsta liječenja koja se primjenjuje kod bolesnika sa zatajenjem bubrežnih funkcija. Postupkom se uklanjaju toksični produkti iz krvi, višak tekućine te se ispravlja razina elektrolita i acidobaznog statusa. Osnovni načini dijalize jesu hemodijaliza i peritonejska dijaliza.

Kronične komplikacije dijaliziranih bolesnika brojne su: arterijska hipertenzija, anemija, srčanožilne bolesti, bolesti probavnog sustava, poremećaji endokrinog i imunskog sustava, metabolička bolest kostiju, uremička polineuropatija te psihičke tegobe. U početnom stadiju liječenja hemodijalizom 80 – 100 % bolesnika ima hipertenziju. 60 % bolesnika liječenih hemodijalizom nastavlja bolovati od hipertenzije i oko 30 % bolesnika liječenih kontinuiranom ambulantnom peritonealnom dijalizom (1).

1.4. Transplantacija bubrega

Najbolja metoda liječenja terminalnog stadija bubrežnog zatajenja jest transplantacija bubrega zato što se njome može postići uredna endokrina i egzokrina funkcija bubrega, no od svih bolesnika na dijalizi samo oko 30 % dobri su kandidati za transplantaciju (1). Transplantaciju treba posebno poticati ako postoji živi darivatelj. Također, kadaverična transplantacija dobar je izbor liječenja za sve kandidate pogotovo djecu i dijabetičare. Za transplantaciju treba odabrati bolesnike kojima se bubrežna funkcija progresivno pogoršava i kojima je klirens kreatinina manji od 15 mL/min/1,73 m². U obzir treba uzeti što veći broj bolesnika u terminalnom stadiju zatajenja jer zahvat omogućava bolju kvalitetu života i dulji životni vijek od liječenja dijalizom. Dugotrajno liječenje dijalizom, infekcije te srčanožilne bolesti ne smiju se smatrati apsolutnim kontraindikacijama iako ta stanja povećavaju rizik posttransplantacijskog pobola i smrti (2).

Komplikacije transplantacije brojne su: infekcije, malignomi, povrat bolesti i hipertenzija. Prevalencija hipertenzije kod transplantiranih iznosi oko 50 – 60 % a u najvažnije uzročnike hipertenzije ubrajaju se kalcineurinski inhibitori i kortikosteroidi koje bolesnici piju u sklopu imunosupresivne terapije (3).

1.5. Imunosupresivna terapija

Kod transplantiranih bolesnika, zbog stalnog imunosnog odgovora na alotransplantat bubrega, doživotno se provodi imunosupresivna terapija. Osnova su imunosupresije kalcineurinski ihnibitori kao što su takrolimus i ciklosporin, koji se vrlo često kombiniraju s kortikosteroidima. Steroidi imaju visok afinitet vezanja za aldosteronske receptore pa tako potiču razvoj hipertenzije. Ciklosporin i takrolimus imaju brojne neželjene štetne i toksične učinke kao što su hipertenzija, nefrotoksičnost, neurotoksičnost, hiperkalijemija, hiperglikemija itd. (4). Prema istraživanju, nema značajne razlike u tlakovima bolesnika koji primaju ciklosporin i pacijenata koji primaju takrolimus. Dvadesetčetverosatno praćenje sistoličkog tlaka bolesnika koji primaju takrolimus ukazalo je da bolesnici imaju vrijednosti tlakova $136,6 \pm 15,2$, dok su vrijednosti tlakova bolesnika koji primaju ciklosporin bile su $133,7 \pm 14,4$ (5).

1.6. Tlak pulsa, pulsni val i brzina pulsnog vala

Tlak pulsa razlika je između sistoličkog i dijastoličkog tlaka. Možemo mjeriti centralni i periferni pulsni tlak. Centralni se najčešće računa iz razlike sistoličkog i dijastoličkog vala iz zajedničke karotidne arterije, a periferni se računa iz sistoličkog i dijastoličkog tlaka brahijalne arterije. Dva glavna čimbenika utječu na tlak pulsa: srčani minutni volumen i popustljivost (ukupna rastezljivost) arterijskog stabla (6). Tlak pulsa daje neizravnu informaciju o elastičnosti te se u mnogim studijama pokazao kao bolja odrednica srčanožilnih incidenata nego sistolički ili dijastolički tlak, posebno kod ljudi starijih od 50 godina, međutim sam tlak pulsa nije odgovarajući za procjenu rigidnosti arterijske stijenke (7).

Prijenos energije tlaka pulsa koji putuje niz arterijsko stablo jest pulsni val. Nastaje zato što se najprije proširi samo proksimalni dio aorte, kada srce u tijeku sistole izbací krv, a uzrok je tome inercija same krvi koja sprječava naglo pomícanje krvi do periferije. No tlak koji se u proksimalnom dijelu aorte povisuje ubrzo nadvlada inerciju pa se val rastezanja širi aortom sve dalje prema periferiji, odnosno nastaje pulsni val (8). Sastoji se od dvaju djelova: inicijalnog vala i reflektirajućeg vala. Inicijalni val nastaje kontrakcijom ventrikula za vrijeme sistole te se širi kroz arterije. Valovi se odbijaju na mjestima gdje postoji razlika u otporu, na primjer na mjestima grananja ili sastava krvne žile te promjena promjera, zato oblik pulsnog vala varira putujući arterijskim stablom (9).

Brzina pulsnog vala brzina je propagacije pulsnog vala, koja je zlatni standard u mjerenju rigidnosti arterijskih stijenki. Najčešće se izračunava iz brzine pulsnog vala koji putuje od

zajedničke karotidne arterije sve do femoralne arterije (10). Dokazano je da su krutost aorte te centralni refleksni val prediktori fatalnih i ne fatalnih cerebrovaskularnih događaja (11).

1.7. Augmentacijski indeks

Augmentacijski indeks (*AIx*) pokazatelj je aortne krutosti i endotelne funkcije, a definira se kao razlika između drugog (*P2* – reflektirani val) i prvog (*P1* – inicijalni pulsni val) sistoličkog vrha izraženog kao postotak pulsog tlaka (12). Izračunava se prema formuli:

$$AIx (\%) = \left(\frac{P2-P1}{PP} \right) \times 100.$$

Kod zdravih, mladih ljudi *AIx* je negativan, a starenjem i srčanožilnim oboljenjima raste i postaje pozitivan. Utvrđeno je da je *AIx* prediktor nepovoljnih srčanožilnih događaja, a veći indeks povezan je s oštećenjem ciljanih organa. Također, *AIx* može razlikovati učinke različitih vazoaktivnih lijekova. Žene u prosjeku imaju više vrijednosti *AIx* od muškaraca (13).

1.8. Krutost arterija

Velike arterije poput aorte i njezinih ogranaka ogranaka ublažuju pulsatilnu komponentu toka krvi i tako smanjuju tlak. To je moguće zbog njihove specifične građe, odnosno određenog omjera elastina i kolagena te njihovog posebnog načina povezivanja. Dob i krvni tlak najznačajniji su čimbenici koji utječu na povećanje krutosti arterija. Promjene u kvaliteti elastičnih vlakana također povećavaju rigidnost arterija, a te promjene izraženije su s dobi (10). Postoji velika varijabilnost djelovanja dobi na krutost arterija među različitim populacijama (7). Povišen krvni tlak poticaj je za hipertrofiju stijenke arterija (10). Sama hipertenzija, zbog mehaničkog uništavanja endotela krvnih žila, pogoduje ponovnom nastanku hipertenzije i kod transplantiranih. U fiziološkim uvjetima endotel ima protektivnu ulogu. Disfunkcionalan endotel gubi protektivnu funkciju i modulatorni odgovor endotela tada ne postoji, omogućena je ekspresija različitih adhezijskih molekula i vezivanje različitih formi leukocita, što predstavlja osnovu za nastanak ateroskleroze. Aterosklerotski promijenjena krvna žila izgubila je elastičnost te mogućnost prilagodbe pa pogoduje nastanku hipertenzije. Elastičnost krvne žile možemo promatrati kroz centralni sistolički tlak. On se definira kao tlak koji je stvorilo srce izbacivanjem krvi u korijen aorte te ima bolju prediktivnu vrijednost od perifernog sistoličkog tlaka u pogledu srčanožilnih događaja (14).

2. HIPOTEZA

Srčanožilna bolest glavni je uzrok smrti bolesnika s bubrežnim transplantatom. Povećani parametri centralne hemodinamike (centralni sistolički tlak, centralni dijastolički tlak, centralni pulsni tlak) povezani su s perifernim krvnim tlakom (periferni sistolički tlak, periferni dijastolički tlak, periferni pulsni tlak), pa je pretpostavka da centralni parametri utječu na periferne parametre te su povezani s pojavom hipertenzije kod transplantiranih.

Pretpostavka je da duže liječenje kronične bubrežne bolesti hemodijalizom, hipertenzija i imunosupresivna terapija povećavaju mogućnost nastanka hipertenzije kod transplantiranih.

3. CILJEVI

Planirani ciljevi ovog istraživanja jesu:

1. prikazati učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom
2. utvrditi postoji li povezanost između duljeg liječenja hemodijalizom i pojave arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom
3. utvrditi postoji li povezanost između uzimanja imunosupresivne terapije i pojave arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom
4. utvrditi postoji li povezanost perifernog pulsno­g tlaka, brzine pulsno­g vala, centralnog sistoličkog i dijastoličkog tlaka, minutnog volumena, augmentacijskog tlaka i augmentacijskog indeksa s pojavom arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Studija je ustrojena kao presječna studija.

4.2. Ispitanici

Istraživanjem je obuhvaćeno 53 bolesnika koji su dolazili na redovne kontrole nakon transplantacije bubrega na Zavod za nefroloiju u Klinički bolnički centar Osijek tijekom tromjesečnog praćenja.

4.3. Metode

Podatci o oboljelima izvađeni su iz povijesti bolesti pojedinog bolesnika te je svakom bolesniku izmjeren periferni i centralni krvni tlak, periferna rezistencija, minutni volumen, srčani indeks, augmentacijski tlak, augmentacijski indeks, koeficijent refleksije pulsnog vala pomoću uređaja „Agedio B900“ koji na neinvazivan način mjeri navedene parametre. Mjerenja su se radila prije i poslije jedne hemodijalize. Prije svakog mjerenja ispitanici su izvagani zbog različite težine prije i nakon hemodijalize. Nakon vaganja, a prije mjerenja, ležali su na krevetu deset minuta. Ispitanici su za vrijeme mjerenja bili u ležećem položaju, mirovali i nisu smjeli pričati. Manšeta se stavljala na ruku suprotno od krvožilnog pristupa za HD. Mjerenje prije i nakon HD-a se radilo na istoj ruci.

4.3.1. „Agedio B900“

„Agedio B900“ uređaj je dimenzija oko 130 x 75 x 30 mm, koristi oscilometrijsku tehnologiju i omogućuje istovremeno mjerenje perifernog krvnog tlaka i brzine pulsnog vala. Opaža tlakove od 60 do 290 mmHg (sistolički) te od 30 do 195 mmHg (dijastolički) i puls od 30 do 240 u minuti. Uz pomoć tvornički ugrađenog softvera i algoritama izračunava centralni aortalni krvni tlak, minutni volumen srca, periferni otpor, augmentacijski indeks, augmentacijski tlak i koeficijent refleksije te procjenjuje krutost arterija. Uređaj se može spojiti na računalo kako bi se prikazali izmjereni podatci. Na kraju svakog mjerenja napravi dva izvješća, jedno za liječnika, jedno za bolesnika. (Prilog 1. i Prilog 2.).



Slika 1. Uređaj „Agedio B900“. Sastoji se od „Agedio B900“ uređaja, manšete i Apple iPada.

4.3.2. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Sve P vrijednosti dvostrane su. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,005$. Za statističku analizu korišten je statistički program SPSS 23.0 i MS Office Excela. Razlike normalno raspodjelnih numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Studentovim t-testom, a u slučaju odstupanja od normalne raspodjele Mann-Whitneyevim U testom (15).

5. REZULTATI

Od 53 bolesnika, 54,7 % bilo je muškog, a 45,3 % ženskog spola. Prosječna dob svih bolesnika jest $56,11 \pm 11,26$ (raspon 20 do 78) godina. Prosječna visina bolesnika iznosi $166,45 \pm 10,84$ (raspon 144 do 189). Prosječna tjelesna masa bolesnika jest $77,7 \pm 18,7$ (raspon 44 do 119). Prosječni BMI pacijenata iznosi $28,04 \pm 6,48$ (raspon 17,7 do 45,3). Prosječno je vrijeme liječenja HD-om 1684 dana (raspon 55 do 8709). Prosječno je vrijeme nakon transplantacije 2504 dana (raspon 56 do 7522). Učestalost arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom jest 86,8 %, učestalost dijabetesa 32,1 %, učestalost infarkta miokarda 5,7 %, a učestalost cerebrovaskularnog inzulta 3,8 %.

Tablica 1. Uzroci završnog stadija KBB u bolesnika s bubrežnim presatkom

	Postotak ispitanika
Kronični glomerulonefritis	35,8 %
Kronični intersticijski nefritis	5,7 %
Dijabetička nefropatija	13,2 %
Hipertenzivna nefroangioskleroza	5,7 %
IgA nefropatija	5,7 %
Lupusni nefritis	3,8 %
Policistični bubrezi	7,5 %
Ostali uzroci KBB-a	22,6 %

Tablica 2. Labaratorijski parametri bolesnika s bubrežnim presatkom

Labaratorijski parametri	
Ureja (mmol/L)	11,62 ± 7,77
Kreatinin (μmol/L)	161,35 ± 87,08
Kalij (mmol/L)	4,376 ± 0,5518
Hemoglobin (g/L)	118,37 ± 19,98
CRP (mg/L)	7,057 ± 13,39
Kolesterol (mmol/L)	5,6728 ± 1,61505
Ukupni proteini g/L	68,683 ± 6,3366
Albumini (g/L)	41,804 ± 3,6228
Eritrociti (x10 ¹² /L)	4,2011 ± 0,679
Željezo (μmol/L)	21,748 ± 40,606

Nije dokazana statistički značajna povezanost ($p = 0,344$) između duljine liječenja hemodijalizom s učestalosti arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom.

Usporedbom uzimanja imunosupresivne terapije bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije i bolesnika koji ne boluju od arterijske hipertenzije utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($p = 0,133$) između tih grupa bolesnika. Također je utvrđeno da 70,4 % (40 od 45) bolesnika koji koriste takrolimus i ciklosporin i 85,7 % (6 od 7) bolesnika koji koriste everolimus i sirolimus boluju od arterijske hipertenzije.

Tablica 3. Parametri periferne i centralne hemodinamike u usporedbi s učestalosti hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom

	Nehipertenzivni bolesnici		Hipertenzivni bolesnici	
	Vrijednost	P	Vrijednost	P
Periferni sistolički tlak (mmHg)	138,29 ± 20,83	0,382	148,70 ± 30,04	0,275
Periferni dijastolički tlak (mmHg)	83,57 ± 14,19	0,220	92,15 ± 17,36	0,183
Periferni pulsni tlak (mmHg)	54,71 ± 17,99	0,821	56,54 ± 20,07	0,811
Centralni sistolički tlak (mmHg)	124,14 ± 21,41	0,276	136,11 ± 27,34	0,218
Centralni dijastolički tlak (mmHg)	85,57 ± 13,41	0,237	94,07 ± 17,97	0,170
Centralni pulsni tlak (mmHg)	38,71 ± 15,76	0,623	42,02 ± 16,56	0,621
Srčana frekvencija (bpm)	87,29 ± 16,68	0,079	77,91 ± 12,30	0,196
Periferna rezistencija (dyn*s/cm ²)	1,81786 ± 0,338849	0,883	1,84167 ± 0,402254	0,870
Minutni volumen (L/min)	4,371 ± 0,5219	0,249	4,750 ± 0,8302	0,131
Srčani indeks (L/min*1/m ²)	2,471 ± 0,5024	0,700	2,557 ± 0,5468	0,690
Augmentacijski tlak	8,71 ± 7,804	0,832	9,39 ± 7,847	0,836
Augmentacijski indeks (%)	26,86 ± 10,46	0,389	22,54 ± 12,45	0,349
Koeficijent refleksije pulsnog vala (%)	59,71 ± 13,22	0,321	63,52 ± 8,73	0,485
Brzina pulsnog vala (m/s)	8,129 ± 2,207	0,331	8,857 ± 1,773	0,432

6. RASPRAVA

Ovim istraživanjem dobiven je uvid u učestalost arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom. 86,8 % bolesnika boluje od hipertenzije, a najčešći komorbiditet jest dijabetes (32,1 %). Među prva tri mjesta uzročnika KBB-a kod tih bolesnika bili su kronični glomerulonefritis (35,8 %) zatim slijedi dijabetička nefropatija (13,2 %) te policistični bubrezi (7,5 %), hipertenzivna nefroangioskleroza, kronični intersticijski nefritis i IgA nefropatija dijele četvrto mjesto (5,7 %). Pokazalo se da učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom ne ovisi o duljini hemodijalize niti o vrsti imunosupresivne terapije.

Rezultati studije u Barceloni, gdje je provedeno ispitivanje na 3365 bolesnika, pokazali su da je arterijska hipertenzija prisutna kod 80 % bolesnika (16). Općenito, učestalost hipertenzije kod transplantiranih najčešće je od 50 – 80 %. I ta studija potvrđuje izrazito visoku učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom. Srednja vrijednost perifernog sistoličkog tlaka bolesnika s hipertenzijom iznosi $148,7 \pm 30$ mmHg, a perifernog dijastoličkog tlaka $95,15 \pm 17$ mmHg. Krvni tlak kod transplantiranih bolesnika ne bi trebao biti viši od 140/90 mmHg, što je vrlo teško postići zbog raznih čimbenika kao što su disfunkcija bubrežnog presatka, postojanje komorbiditeta te upotreba imunosupresiva. Učestalost hipertenzije drastično se povećala nakon početka uporabe ciklosporina 1983. godine na 67 – 90 % s 45 – 55 % prije početka uporabe (17). U istraživanju u kojemu su bolesnici bili samo na kortikosteroidnoj terapiji, 24 % bolesnika imalo je hipertenziju nakon transplantacije bubrega (18). U ovoj studiji 45 bolesnika koristilo je ciklosporin i takrolimus, koji su povezani s pojavom hipertenzije, njih 40 imalo je hipertenziju (70,4 %), ali pokazalo se da nema statistički značajne razlike u učestalosti hipertenzije ($p = 0,133$) između hipertenzivne i nehipertenzivne grupe bolesnika koji koriste imunosupresivnu terapiju.

Jedan od rezultata ove studije jest i da duljina hemodijalize prije transplantacije ne utječe na učestalost hipertenzije nakon transplantacije ($p = 0,344$). U postojećoj literaturi nije dokazana izravna povezanost duljine hemodijalize i pojave arterijske hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom. U jednoj američkoj studiji pokazali su kako duljina hemodijalize nije ubrzala proces ateroskleroze kod tih bolesnika te da je značajna ateroskleroza bila prisutna kod bolesnika koji su i prije same hemodijalize imali hipertenziju (19). Moguće je da duljina hemodijalize sama po sebi nije rizični faktor za srčanožilne komplikacije, pa tako nije ni rizičan čimbenik za pojavu hipertenzije nakon transplantacije bubrega.

Duljina hemodijalize možda nije rizični faktor za srčanožilne komplikacije, ali povišeni parametri centralne i periferne hemodinamike jesu. U studiji nije dokazana statistički značajna razlika (Tablica 3.) između vrijednosti tih parametara kod bolesnika koji boluju od hipertenzije i bolesnika koji ne boluju od hipertenzije, ali pokazano je kako kod većine bolesnika ti parametri nisu unutar referentnih vrijednosti.

Periferni sistolički i dijastolički tlakovi hipertenzivnih bolesnika iznad su referentnih vrijednosti iako primaju antihipertenzivnu terapiju, a tlakovi nehipertenzivnih bolesnika vrlo su blizu gornje granice, periferni sistolički tlak iznosi 138 ± 20 mmHg, a periferni dijastolički 83 ± 14 mmHg. Vrijednost centralnog sistoličkog tlaka kod hipertenzivnih bolesnika jest 136 ± 27 mmHg, a kod nehipertenzivnih iznosi 124 ± 21 mmHg, što su dobre vrijednosti centralnog sistoličkog tlaka jer kod zdravih ljudi, centralni sistolički tlak mora biti niži od perifernog sistoličkog tlaka. Centralni sistolički tlak dobar je pokazatelj elastičnosti aorte (20), što bi značilo da su ti bolesnici zadržali dobru elastičnost aorte.

Augmentacijski je tlak s augmentacijskim indeksom vrlo dobar prediktor velikih štetnih srčanožilnih događanja kod bolesnika s bubrežnim presatkom (21). Njegove optimalne vrijednosti trebaju biti negativne te svako povećanje tih vrijednosti ukazuje na smanjenu elastičnost krvnih žila, a svako njegovo povišenje za 10 % povećava rizik za srčanožilne događaje za 28 % (22). Niti jedan bolesnik, neovisno o tome boluje li od hipertenzije ili ne, nema negativnu vrijednost augmentacijskog indeksa, a srednja vrijednost kod bolesnika s arterijskom hipertenzijom iznosi $22,54 \pm 12,45$ %, što svrstava te bolesnike u skupinu s povišenim srčanožilnim rizikom. Srčanožilne bolesti najčešći su uzrok smrti bolesnika s transplantiranim bubregom. U norveškom stanovništvu, Aakhus i suradnici izvijestili su o prevalenciji srčanožilnih bolesti kod primatelja transplantata bubrega od 14 % u usporedbi sa 6 % u općoj populaciji. Učestalost su novih srčanožilnih događaja kod primatelja bubrežnog presatka pet puta veće od onog predviđenih iz Framinghamove studije za osobe slične dobi i spola (23). Učestalost infarkta miokarda kod bolesnika s bubrežnim presatkom u ovoj studiji iznosi 5,7 %, a učestalost cerebrovaskularnog inzulta 3,8 %, što znači da je 9,5 % bolesnika preboljelo jedan od velikih štetnih srčanožilnih događaja.

Brzina pulsno vala zlatni je standard u mjerenju rigidnosti arterijskih stijenki (24). Brzina pulsno vala varira ovisno o dobi i tlaku (25). Prosječna dob svih bolesnika u ovoj studiji iznosi $56,11 \pm 11,26$ (raspon 20 do 78) godina, što znači da iznos brzine pulsno vala treba biti oko 8,1m/s za osobe do 59 godina (26). Srednja vrijednost brzine pulsno vala kod

hipertenzivnih bolesnika iznosi $8,857 \pm 1,773\text{m/s}$, a kod nehipertenzivnih bolesnika $8,129 \pm 2,207\text{m/s}$. Zbog ovisnosti brzine pulsnog vala o starosti bolesnika, teško je točno procijeniti rizik za svakog pojedinog bolesnika, no može se reći da su vrijednosti granične za većinu bolesnika bez hipertenzije, a za većinu bolesnika s hipertenzijom može se reći da su vrijednosti više od referentnih te se oni ubrajaju u skupinu s višim srčano-žilnim rizikom zbog smanjene elastičnosti arterija.

7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom visoka je (86,8 %).
- Nije dokazana značajna statistička povezanost između duljine hemodijalize i vrste imunosupresivne terapije s učestalošću hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom.
- Nije dokazana značajna statistička razlika u parametrima centralne i periferne hemodinamike između bolesnika koji boluju od hipertenzije od onih koji ne boluju od iste.
- Uočene su povećane vrijednosti augmentacijskog indeksa i brzine pulsnog vala, što smješta bolesnike u skupinu s povećanim srčano-žilnim rizikom.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Prikazati učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim presatkom, ispitati postoji li povezanost duljine liječenja hemodijalizom i korištenja imunosupresivne terapije s pojavom hipertenzije te postoji li povezanost parametara centralne i periferne hemodinamike s pojavom hipertenzije.

Nacrt studije: Presječna studija

Ispitanici i metode: Uključeno je 53 bolesnika koji su dolazili na redovne kontrole nakon transplantacije bubrega na Zavod za nefrologiju u Klinički bolnički centar. Podatci su izvađeni su iz povijesti bolesti, a parametri centralne i periferne hemodinamike mjereni su pomoću uređaja „Agedio B900“.

Rezultati: Učestalost hipertenzije je 86,8 %. Usporedbom duljine liječenja hemodijalizom bolesnika koji boluju od arterijske hipertenzije i bolesnika koji ne boluju od iste, utvrđeno je da nema statistički značajne razlike ($p = 0,344$). Usporedbom uzimanja imunosupresivne terapije utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($p = 0,133$). Nije dokazana statistički značajna razlika između vrijednosti parametara centralne i periferne hemodinamike, ali pokazano je da kod većine bolesnika ti parametri nisu unutar referentnih vrijednosti.

Zaključak: Učestalost hipertenzije kod bolesnika s bubrežnim transplantatom visoka je. Prikazane povećane vrijednosti augmentacijskog indeksa i brzine pulsno vala smještaje bolesnike u skupinu s povećanim srčanožilnim rizikom.

Ključne riječi: hipertenzija, transplantacija bubrega, imunosupresija, hemodijaliza

9. SUMMARY

HYPERTENSION AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Objectives: To demonstrate the frequency of hypertension in patients with kidney graft, to examine whether there is a correlation between the length of haemodialysis and the immunosuppressive therapy with hypertension, and to examine whether there is a correlation between central and peripheral haemodynamic parameters and hypertension in patients with kidney graft.

Study Design: Cross-sectional study

Participants and Methods: The study included 53 patients after kidney transplantation at the Department of Nephrology at Clinical Hospital Centre Osijek. Patient data was extracted from the patients' medical history. Parameters of central and peripheral haemodynamics were measured by the "Agedio B900" device.

Results: The incidence of hypertension in patients with renal transplant was 86.8%. Comparison of the duration of haemodialysis treatment of patients with arterial hypertension and patients with non-arterial hypertension did not indicate statistically significant difference ($p=0.344$), nor did the comparison of immunosuppressive therapy of patients with arterial hypertension and patients with non-arterial hypertension ($p=0.133$). There was no statistically significant difference between the values of central and peripheral haemodynamic parameters in patients with hypertension and patients without hypertension, but it has been reported that in most of the patients these parameters were not within the reference values.

Conclusion: The frequency of hypertension in patients with renal transplantation is high. Statistically significant correlation between the length of haemodialysis and immunosuppressive therapy and hypertension in renal transplant patients has not been found. Statistically significant difference in the parameters of central and peripheral haemodynamic parameters has not been found neither in patients with hypertension nor in those without hypertension. Increased values of augmentation index and pulse wave velocity were found, which indicated that patients have higher cardiovascular risk.

Key words: hypertension, kidney transplantation; immunosuppression; haemodialysis

10. LITERATURA

1. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. 4. izd Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
2. Smjernice za transplantaciju bubrega i Obrazac za prijavu pacijenta. Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju Hrvatskog liječničkog zbora; 2013. Dostupno na adresi: <http://www.hdndt.org/smjernice-transplatacija-bubrega.html> Datum pristupa: 03.06.2017.
3. Danovithc GM. Handbook of kidney transplantation. 4. Izd. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2005.
4. Katzung B, Masters S, Trevor A. Temeljna i klinička farmakologija. 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
5. Azancot M, Ramos N, Moreso F, Ibernón M, Espinel E, Torres I i sur.(2014). Hypertension in Chronic Kidney Disease: The Influence of Renal Transplantation. Transplantation. 2014;5:537-542 .
6. Guyton CA, Hall EJ. Medicinska fiziologija. 11 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
7. Franklin SS, Gustin IVW, Wong ND, Larson MG, Weber MA, Kannel WB i sur. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. Circulation.1997;1:308-315.
8. London G, Guerin A, Pannier B, Marchais S, Benetos A, Safar M. Increased systolic pressure in chronic uremia. Role of arterial wave reflections. Hypertension. 1992;20:10-9.
9. Wilkinson IB, Fuchs SA, Jansen IM, Spratt JC, Murray GD, Cockcroft JR i sur. The reproducibility of pulse wave velocity and augmentation index measured by pulse wave analysis. J Hypertens. 1998;16:2079-84.
10. Laurent, S. Cockcroft, J. (2015). Central aortic blood pressure. II. izd. Suresnes: Servier International/Medical Publishing Division; 2015.
11. Verbeke F, Maréchal C, Van Laecke S, Van Biesen W, Devuyst O, Van Bortel M.V i sur. Aortic Stiffness and Central Wave Reflections Predict Outcome in Renal Transplant Recipients. Hypertension Journal of American Heart Association.2011; 58:833-838.
12. Kelly R, Hayward C, Avolio A, O'Rourke M. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse. Circulation. 1989;80:1652-9.

13. Kelly RP, Millasseau SC, Ritter JM, Chowienczyk PJ. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men. *Hypertension* 2001; 37: 1429–1433.
14. Damjanov I, Jukić S, Nola M. *Patologija*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
15. Ivanković i sur. *Osnove statističke analize za medicinare*. 3. izd. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1988.
16. Campistol J, Romero R, Paul J, Gutierrez-Dalmau A. Epidemiology of arterial hypertension in renal transplant patients: changes over the last decade. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;3:62-6.
17. Prasad R, Ruzicka M, Burns K, Tobe S, Lebel M. Hypertension in dialysis and kidney transplant patients. *Can J Cardiol* 2009;25:309-314.
18. Curtis J, Galla J, Kotchen T, Lucas, B, McRoberts J, Luke R. Prevalence of hypertension in a renal transplant population on alternate-day steroid therapy. *Clinical Nephrology*. 1976;3:123-27.
19. Vincenti F, Amened W, Abele J, Feduska N, Salvatierra O. The role of hypertension in hemodialysis-associated atherosclerosis. *The American Journal of Medicine* 1980;68:363-369.
20. Wallace S, McEniery C, Mäki-Petäjä K, Booth A, Cockcroft J, Wilkinson I. Isolated Systolic Hypertension Is Characterized by Increased Aortic Stiffness and Endothelial Dysfunction. *Hypertension*.2007;50:228-233.
21. Chirinos J, Zambrano J, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens H i sur. Aortic Pressure Augmentation Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2005;45:980-985.
22. Janner J, Godtfredsen N, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic Augmentation Indeks: Reference Values in a Large Unselected Population by Means of the SphygmoCor Device. *Am J Hipertens* 2013;23:180-185.
23. Aakhus S, Dahl K, Widerøe T. (2004). Cardiovascular disease in stable renal transplant patients in Norway: morbidity and mortality during a 5-yr follow-up. *Clin Transplant*. 2004;18:596-604.
24. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Munter P, Block G. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney International*.2007;802-807.

25. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E, Islam T, Munter P, Block G. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney International*. 2007;802-807.
26. Diaz A, Galli C, Tringler M, Ramirez A, Cabrera Fisher I. Reference Values of Pulse Wave Velocity in Healthy People from an Urban and Rural Argentinean Polulation. *International Journal of Hypertension*. 2014;

11. ŽIVOTOPIS**OPĆI PODACI:**

Lora Jerković, studentica 6. godine
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet Osijek
Studij medicine
Cara Hadrijana 10E

Datum i mjesto rođenja:
21. 3. 1993. Osijek
Kućna adresa:
Naselje Stanka Vraza 8, Osijek
Kontakt: 0952103993

ŠKOLOVANJE:

1999. – 2007.: Osnovna škola „Sveta Ana“ Osijek
2007. – 2011.: Srednja škola „Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku“
Osijek 2011. – 2017.: Medicinski fakultet Osijek, studij medicine

SUDJELOVANJE U ORGANIZACIJAMA I UGRUGAMA:

2015.-2017. – Član studentskog zbora Medicinskog fakulteta Osijek, Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku
2012/2013. – Volontiranje u udruzi gluhoslijepih osoba grada Osijeka i Osječko-baranjske županije „Dodir“

OSTALE AKTIVNOSTI:

2016. – Stručna praksa u sklopu programa Erasmus na dva mjeseca u bolnici „Hospital Costa del Sol“ u Marbelli, Španjolska
2015/2016. – Razmjena u sklopu programa Erasmus u trajanju od dva semestra (jedna akademska godina) na Medicinskom fakultetu u Ljubljani, Slovenija.
2016. – Sudjelovanje na kongresu „Prehrana i klinička dijetoterapija“ na Medicinskom fakultetu u Rijeci s radom „Povezanost intrauterinog zastoja u razvoju s pojavom pretilosti i dijabetesa u starijoj dobi“

2016. – Sudjelovanje na debati „Medical Student Journal Club“ u Ljubljani, Slovenija s temom „Treating multiple sclerosis with cannabinoids“
2016. – Sudjelovanje na „Tjedan mozga“ u Osijeku s radionicom pod nazivom „Zašto sam pojela kolačić viška?“
2015. – Sudjelovanje na kongresu „BANTAO Diatransplant“ u Opatiji s radom „Malignancies in renal transpant recipients with endemic nephropaty“
2015. – Sudjelovanje u vođenju programa prvog „TedX-Osijek“
2014. – Nagrada za sudjelovanje na „Tjedan mozga“ s predavanjem „Bol“
2014. – Pasivno sudjelovanje na kongresu „Synapsis“ u Istanbulu, Turska.
2013. – Stručna praksa preko udruge IFMSA tokom jednog mjeseca u bolnici „Charles Nicole in Tunis“ u Tunisu
2012. – Stručna praksa preko udruge IFMSA tokom jednog mjeseca na sveučilištu „Cherrapasa University“ u Istanbulu, Turska